

*В. В. Баринов, Н. Е. Кушлинский, В. В. Кузнецов, В. П. Козаченко,
Л. И. Бокина, Е. А. Мустафина, В. М. Нечушкина*
**СОПОСТАВЛЕНИЕ РЕЦЕПТОРНОГО СТАТУСА ТКАНИ ЯИЧНИКОВ И
АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЭНДОМЕТРИЯ**
НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Работа посвящена изучению рецепторного статуса опухоли эндометрия и неизмененных яичников. Рецепторы прогестерона выявлены в опухоли эндометрия у 85,7% больных, в неизмененных яичниках — у 83,7%. Рецепторы эстрогенов в опухоли обнаружены у 81,6% больных, в яичниках — у 26,1%. Средний уровень рецепторов прогестерона в опухоли в 2 раза превышал таковой в яичниках, рецепторов эстрогенов — в 3 раза. Содержание рецепторов стероидных гормонов в опухоли и неизмененных яичниках зависит от стадии, степени дифференцировки и глубины инвазии рака тела матки.

Ключевые слова: рецепторы эстрогенов, рецепторы прогестерона, рак тела матки, яичники.

При изучении уровней рецепторов стероидных гормонов в злокачественных опухолях и неизмененных яичниках установлено, что в яичниках рецепторы прогестерона (РП) обнаруживаются чаще, чем рецепторы эстрогенов (РЭ) [1; 3]. По данным М. Lantta, средний уровень РЭ в яичниках в норме составляет 5—15 фмоль/мг белка, а РП — 30—980 фмоль/мг белка [2].

Сопоставление уровней рецепторов стероидных гормонов в опухоли и яичниках у больных раком тела матки ранее не проводилось, хотя с точки зрения изучения этиологии и патогенеза рака тела матки такое исследование является, на наш взгляд, чрезвычайно интересным. Эндометрий является органом-мишенью для гормонов, вырабатываемых яичниками, поэтому возможна взаимосвязь между рецепторными статусами этих органов. Мы провели сравнительное изучение содержания рецепторов стероидных гормонов в опухоли эндометрия и яичниках и попытались оценить роль рецепторного статуса яичников в развитии рака тела матки.

Рецепторы стероидных гормонов в опухоли эндометрия и яичниках определены у 49 больных. Десять (20,4%) больных были в возрасте до 50 лет, 25 (51,0%) — в возрасте 50—60 лет, 14 (28,6%) — старше 60 лет.

У большинства больных диагностирован рак тела матки I стадии (43 больных, 87,8%): Ia стадии — у 13 пациенток, Ib стадии — у 20, Ic стадии — у 10 больных. Переход опухоли на шейку матки (II стадия) выявлен у 2 (4,1%) больных, III стадия — у 3 (6,1%), распространение опухоли на соседние органы (IV стадия) — у 1 (2%).

У больных преобладали высокодифференцированные опухоли (29 больных, 59,2%). Умереннодифференцированный рак тела матки диагностирован у 13 больных (26,5%), низкодифференцированный — у 7 (14,3%).

У 13 (26,5%) больных выявлены опухоли в пределах эндометрия, у 16 (32,7%) — опухоли с глубиной инвазии миометрия до 0,5 см, у 6 (12,2%) — опухоли с глубиной инвазии 0,5—1,0 см, у 14 (28,6%) — опухоли с глубиной инвазии более 1 см.

Экзофитные опухоли наблюдались у 24 (49,0%) больных, эндофитные — у 11 (22,4%), опухоли со смешанным ростом — у 14 (28,6%).

У 16 (32,7%) больных размер первичной опухоли не превышал 2 см, у 20 (40,8%) составлял 2—5 см, у 10 (20,4%) превышал 5 см. У 3 (6,1%) пациенток первичная опухоль макроскопически не определялась.

Содержание РП в неизмененных яичниках изучено у 49 больных, РЭ — у 46 (табл. 1). У 41 из 49 (83,7%) пациенток в яичниках обнаружены РП. Их средний уровень составил $92,4 \pm 8,6$ фмоль/мг белка. Между тем РЭ обнаружены лишь у 12 из 46 (26,1%) больных, у которых они исследованы. Средний уровень РЭ в яичниках составил $28,5 \pm 4,6$ фмоль/мг белка. У остальных 34 (73,9%) больных он не превысил порогового значения (10 фмоль/мг белка). Средний уровень РП в опухоли матки в 2 раза превышает таковой в яичниках, РЭ — в 3 раза. Средние уровни РЭ в опухоли и яичниках различаются статистически достоверно. Рецепторные статусы опухоли матки и яичников по РП практически совпадают.

В табл. 2 представлена зависимость между средними уровнями РП и РЭ в зависимости от возраста. Обращает на себя внимание высокое содержание РП в опухоли эндометрия у больных до 50 лет ($296,3 \pm 75,6$ фмоль/мг белка). В яичниках в этой возрастной группе уровень РП значительно ниже ($66,4 \pm 24,1$ фмоль/мг белка). Та же тенденция наблюдается в других возрастных группах: средний уровень РП в опухоли выше, чем в яичниках. Независимо от возраста средний уровень РЭ в яичниках ниже таковой в опухоли эндометрия. Кроме того, этот показатель практически не зависит от возраста больных. Следует отметить большие различия средних уровней РЭ у больных старше 60 лет: средний уровень РЭ в опухоли составил $102,1 \pm 26,9$ фмоль/мг белка, в яичниках — всего 16,6 фмоль/мг белка.

Таблица 1

Частота выявления и средние уровни рецепторов стероидных гормонов в опухоли эндометрия и яичниках^а

Рецепторный статус	РП		РЭ	
	Число больных	Средний уровень, фмоль/мг белка	Число больных	Средний уровень, фмоль/мг белка
Опухоль эндометрия				
Положительный	42 (85,7)	209,1±29,1	40 (81,6)	91,8±9,6
Отрицательный	7 (14,3)	—	9 (18,4)	—
Яичники				
Положительный	41 (83,7)	92,4±8,6	12 (26,1)	28,5±4,6
Отрицательный	8 (16,3)	—	34 (73,9)	—

^а В скобках указаны проценты.

Высокие средние уровни РП в опухоли эндометрия и в яичниках (193,4±34,7 и 100,4±24,2 фмоль/мг белка соответственно) наблюдаются при раке тела матки I стадии (табл. 3). При раке тела матки II и III—IV стадий значительно снижается средний уровень РП в яичниках (17,8 и 13,4 фмоль/мг белка соответственно). По мере увеличения стадии опухоли как в опухоли эндометрия, так и в

Таблица 2

Средние уровни рецепторов стероидных гормонов в опухоли эндометрия и яичниках в разных возрастных группах^а

Возраст	РП		РЭ	
	Число больных	Средний уровень, фмоль/мг белка	Число больных	Средний уровень, фмоль/мг белка
Опухоль эндометрия				
До 50 лет	10 (23,8)	296,3±75,6	7 (17,5)	64,8±23,1
50—60 лет	19 (45,2)	230,2±30,1	22 (55,0)	95,3±14,8
Старше 60 лет	13 (31,0)	111,3±29,2	11 (27,5)	102,1±26,9
Яичники				
До 50 лет	8 (19,5)	66,4±24,1	2 (16,7)	29,8±27,1
50—60 лет	19 (46,3)	115,4±29,3	9 (75,0)	29,6±11,3
Старше 60 лет	14 (34,2)	76,1±21,5	1 (8,3)	16,6

^а В скобках указаны проценты.

Таблица 3

Средние уровни рецепторов стероидных гормонов в опухоли эндометрия и яичниках в зависимости от стадии рака тела матки^а

Стадия	РП		РЭ	
	Число больных	Средний уровень, фмоль/мг белка	Число больных	Средний уровень, фмоль/мг белка
Опухоль эндометрия				
I	38 (88,1)	193,4±34,7	34 (85,0)	107,8±41,4
II	1 (2,4)	81,6	2 (5,0)	45,9±30,1
III—IV	4 (9,5)	387,3±101,3	4 (10,0)	67,2±32,4
Яичники				
I	37 (90,3)	100,4±24,2	11 (91,7)	45,5±10,1
II	1 (2,4)	17,8	—	—
III—IV	3 (7,3)	13,4±6,4	1 (8,3)	11,8

^а В скобках указаны проценты.

яичниках уменьшается содержание РЭ. При этом средний уровень РЭ в яичниках при раке тела матки III—IV стадий достигает порогового значения — 11,8 фмоль/мг белка.

Особого внимания, на наш взгляд, заслуживают 3 больные, у которых рецепторы стероидных гормонов определены в первичной опухоли матки и в метастатически измененных яичниках (рак тела матки III стадии). Пациентки были в возрасте 30, 52 и 62 лет. У 2 из них выявлена умереннодифференцированная аденокарцинома с плоскоклеточной метаплазией, у 1 — умереннодифференцированная аденокарцинома. У 1 больной первичная опухоль локализовалась в области дна матки, у 2 — полость матки была поражена полностью. Размеры матки колебались от нормальных до соответствующих 5—6 нед беременности. Из 2 больных с поражением всей полости матки у 1 пациентки инвазии миометрия не было, у другой глубина инвазии превышала 0,5 см. В состоянии в миометрий на глубину до 0,5 см отмечалось у больной с поражением только дна матки.

Уровень РП в опухоли эндометрия составил 132,8—767,8 фмоль/мг белка, в метастатически измененных яичниках — 11,7—15,1 фмоль/мг белка, т. е. уровень РП в яичниках был близок к пороговому. Аналогичная картина отмечена при исследовании уровня РЭ. В первичной опухоли он составил 27,5—120,1 фмоль/мг белка, в метастатически измененных яичниках — 0—11,8 фмоль/мг белка. В первичной опухоли и метастатически измененных яичниках средние уровни РП равнялись 387,3 и 13,4 фмоль/мг белка, РЭ — 67,2 и 8,4 фмоль/мг белка

Таблица 4

Средние уровни рецепторов стероидных гормонов в опухоли эндометрия и яичниках в зависимости от глубины инвазии миометрия^а

Глубина инвазии	РП		РЭ	
	Число больных	Средний уровень, фмоль/мг белка	Число больных	Средний уровень, фмоль/мг белка
Опухоль эндометрия				
Без инвазии	11 (27,5)	268,1±41,4	11 (28,2)	92,7±17,1
Менее 0,5 см	11 (27,5)	189,7±22,5	11 (28,2)	68,6±16,7
0,5-1,0 см	6 (15,0)	244,2±37,7	6 (15,4)	118,6±27,3
Более 1,0 см	12 (30,0)	174,2±21,2	11 (28,2)	107,1±30,6
Яичники				
Без инвазии	9 (23,1)	49,6±17,4	1 (8,3)	37,9
Менее 0,5 см	12 (30,8)	139,2±21,4	5 (41,7)	26,2±8,9
0,5-1,0 см	6 (15,4)	90,9±31,2	2 (16,7)	15,5
Более 1,0 см	12 (30,7)	87,7±27,9	4 (33,3)	35,8±11,3

^а В скобках указаны проценты.

соответственно. При сравнении содержания РП и РЭ в нормальных и метастатически измененных яичниках очевидно значительное снижение уровней рецепторов стероидных гормонов в пораженных яичниках.

При анализе содержания РП в зависимости от степени дифференцировки опухоли выявлены некоторые особенности (рис. 1). Отмечено статистически достоверное различие средних уровней РП в опухоли эндометрия и яичниках при высокодифференцированном раке тела матки (237,6±30,1 и 94,4±25,6 фмоль/мг белка соответственно). При низкодифференцированных опухолях средний уровень РП ниже. Кроме того, в яичниках (70,4±27,8 фмоль/мг белка) он в 2 раза выше такового в опухоли эндометрия (36,5±17,8 фмоль/мг белка). Примечательно, что средний уровень РП в яичниках не зависит от степени дифференцировки рака эндометрия. Помимо этого отмечено высокое содержание РП как в опухоли эндометрия, так и в яичниках при аденокарциноме с плоскоклеточной метастазией (325,3±64,9 и 116,9±30,1 фмоль/мг белка соответственно).

При анализе содержания РЭ в опухоли эндометрия и яичниках в зависимости от степени дифференцировки рака тела матки выявлена аналогичная картина. При высоко- и умереннодифференцированной аденокарциноме средний уровень РЭ в яичниках значительно ниже, чем в опухоли (рис. 2).

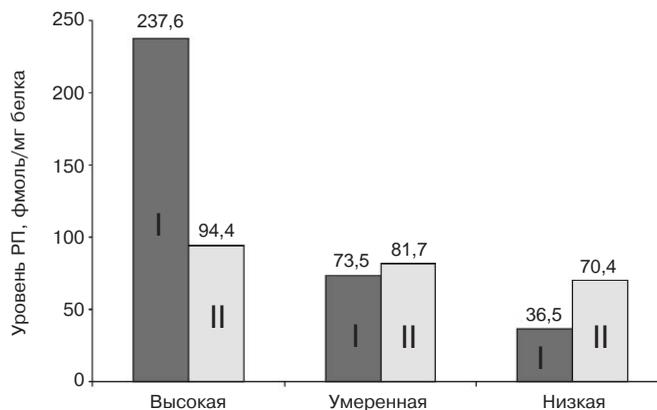


Рисунок 1. Средний уровень РП в опухоли эндометрия и яичниках в зависимости от степени дифференцировки рака тела матки.

I — опухоль эндометрия; II — яичники.

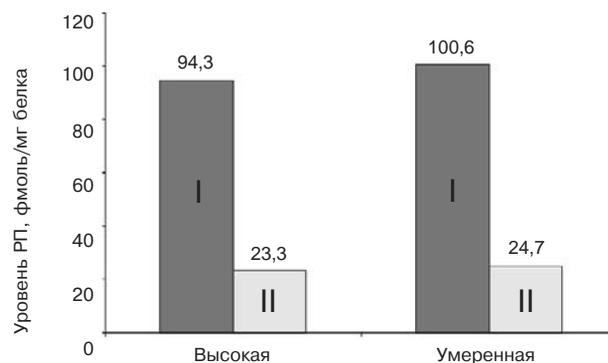


Рисунок 2. Средний уровень РЭ в опухоли эндометрия и яичниках в зависимости от степени дифференцировки рака тела матки. Низкодифференцированные опухоли в данной группе отсутствовали.

I — опухоль эндометрия; II — яичники.

Проанализирована зависимость между средними уровнями РП и РЭ в опухоли эндометрия и яичниках и глубиной инвазии миометрия (табл. 4). Особое внимание обращает на себя низкое содержание РП в яичниках по сравнению с таковым в опухолях, локализующихся в пределах эндометрия (49,6±17,4 и 268,1±41,4 фмоль/мг белка соответственно, различия статистически достоверны). Средние уровни РП в яичниках при более глубокой инвазии миометрия остаются достаточно высокими и при глубине инвазии более 0,5 см статистически достоверно отличаются от таковых в опухоли эндометрия. При разной глубине инвазии статистически достоверно различаются средние уровни РЭ в опухоли эндометрия и яичниках.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги проведенного исследования, мы хотели бы отметить следующее. Частота выявления РП в опухоли эндометрия составляет 85,7%, в яичниках — 83,7%. Средний уровень РП в опухоли в 2 раза выше такового в яичниках. Ткань яичников характеризуется низким содержанием РЭ: средний уровень РЭ в яичниках в 3 раза ниже, чем в опухоли эндометрия. Трактовка этого

факта затруднительна. Возможно, эстрогены, вырабатываемые яичниками, снижают экспрессию РЭ в их ткани. Возраст больных не влияет на уровень РЭ в яичниках.

При высокодифференцированном раке тела матки средний уровень РП в опухоли эндометрия в 2 раза выше такового в яичниках. Высокое содержание РП характерно для аденокарциномы с плоскоклеточной метаплазией. Средний уровень РП в яичниках практически не зависит от степени дифференцировки опухоли. При низкодифференцированном раке тела матки содержание РП в опухоли в 2 раза ниже, чем в яичниках. При высоко- и умереннодифференцированном раке тела матки содержание РЭ в яичниках в 5 раз ниже такового в опухоли эндометрия (различия статистически достоверны).

Установлено значительное снижение среднего уровня РП в яичниках при раке тела матки II—IV стадий в отличие от рака тела матки I стадии. Аналогичные данные получены при анализе содержания РЭ в опухоли эндометрия и яичниках.

Содержание РП в яичниках в 5 раз ниже их содержания в опухоли при раке тела матки без инвазии миометрия (различия статистически достоверны).

Несмотря на небольшое число больных раком тела матки с метастазами в яичниках в нашем исследовании, можно говорить о резком снижении уровней рецепторов стероидных гормонов в пораженных яичниках.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dabrow M. B., Caradonna S. Growth regulation of the human ovarian surface epithelium // Proc. Ann. Meet. Am. Assoc. Cancer Res., 1994. — P. 1631.
2. Lantta M. Estradiol and progesterone receptors in normal ovary and ovarium tumors // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 1984. — Vol. 63. — P. 497—503.
3. Lele S. B., Piver M. S., Barlow J. J. et al. Comparison of cytosol estrogen receptor status in ovarian carcinoma using different radiolabeled ligands and methods // J. Surg. Oncol. — 1982. — Vol. 21, N 3. — P. 155—158.

Поступила 19.01.2006

V. V. Barinov, N. E. Kushlinsky, V. V. Kuznetsov, V. P. Kozachenko,
L. I. Bokina, E. A. Mustafina, V. M. Nechushkina
**COMPARISON OF RECEPTOR STATUS IN TISSUES OF THE OVARY AND
ENDOMETRIAL ADENOCARCINOMA**
*Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow*

The purpose of this study was to compare receptor status of endometrial tumors and intact ovaries. 85.7% of endometrial tumors and 83.7% of intact ovaries were progesterone receptor positive and 81.6% of endometrial tumors and 26.1% of intact ovaries were estrogen receptor positive. Mean progesterone receptor levels were two-fold and mean estrogen receptor levels were three-fold greater in tumors than in intact ovaries. Steroid hormone receptor concentrations in tumors and intact ovaries depended on disease stage, tumor differentiation and depth of endometrial invasion.

Key words: estrogen receptors, progesterone receptors, endometrial cancer, ovaries.